

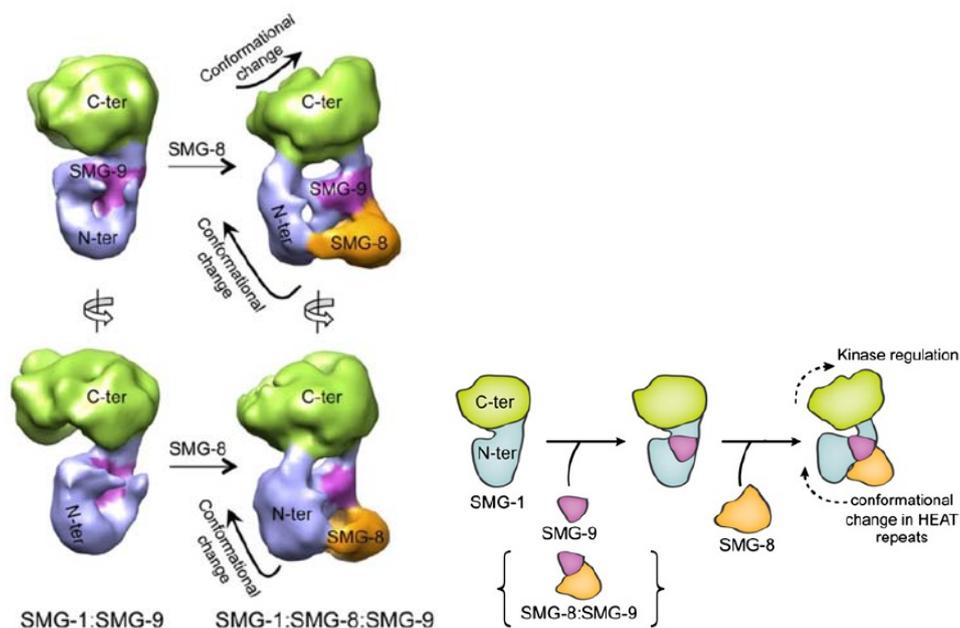
## 横浜市立大学医学研究科の研究グループが、 mRNA 監視に関わる巨大分子複合体の立体構造解析に成功 — mRNA 監視系の分子機構の理解と創薬開発への一歩 —

横浜市立大学大学院医学研究科の研究グループは、スペインの研究グループと共同で mRNA 監視複合体の中心分子である SMG-1 複合体の立体構造解析に成功しました。SMG-1 は DNA の損傷や遺伝子発現エラーなどから細胞を守る mRNA 監視システム (nonsense mediated mRNA decay) の中心分子であり、今後 mRNA 監視系の機構の理解や創薬開発に向けた研究に弾みをつける成果です。

本研究は、横浜市立大学先端医科学研究センターの大野茂男教授 (分子細胞生物学)、山下暁朗講師 (さきがけ研究代表者、微生物学) らが推進している研究開発プロジェクトの成果の一つでもあります。

### ★ 研究成果のポイント

- SMG-1 巨大分子複合体の立体構造解析に成功
- mRNA 監視複合体の可視化につながる成果
- mRNA 監視系の分子機構の理解と創薬開発への一歩



SMG-1 複合体は、mRNA 上で異常翻訳停止リボソームを認識して集合活性化され、異常 mRNA の検出と排除の引き金を引く。

## ☆研究の背景

細胞は、ゲノム DNA にコードされた遺伝子が正確に発現されることを監視する機構をもっています。DNA にコードされた遺伝情報は、mRNA を通じてタンパク質に翻訳されますが、DNA の変異や RNA への転写エラーに際して、Phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase (PIKK) 群と呼ばれる一群のタンパク質リン酸化酵素が活性化し、細胞の分裂を止めたり、細胞死を誘導したりします。これは、幹細胞やがん幹細胞の生存にとっても必須の存在です。

PIKK の一つである SMG-1 は、mRNA の配列の異常を監視することにより、ゲノムにコードされた遺伝子が正確に発現されることを保障する機構として重要な役割を果たしています。そしてゲノムの異常に起因するあらゆる疾患（遺伝性疾患とがん）の症状に決定的な影響を与えます。一方、遺伝子変異によっては遺伝性疾患の症状を増悪させる場合があることもわかっています。さらに、最近ではがん免疫の誘導を抑制する作用があることも報告されるなど、mRNA 監視系が創薬標的となる可能性が浮上しています。

横浜市立大学の研究グループは、mRNA 監視系の分子機構の解析を先導して行ってきました。特に PIKK の一つである SMG-1 が、mRNA 監視の中心分子であること (Genes & Development, 2006)、SMG-1 を含む巨大分子複合体の発見 (Genes & Development, 2009)、SMG-1 のみならず PIKK 全体を統御する分子 RuvBL1/2 を発見しています (Science Signaling, 2010)。

## ☆研究の概要

SMG-1 の活性は極めて巨大な分子複合体（～580 kDa）として制御されており、その立体構造解析はとても挑戦的なものでした。今回、スペインの研究グループとの共同で、電子顕微鏡と画像解析を駆使した方法で、その構造解析に成功しました。これまでの生化学的、分子生物学的な解析から予測されていた、活性制御機構が、立体構造のレベルで検証され、明らかとなりました。SMG-1 複合体は mRNA 上で翻訳停止リボソームの場所に形成されることがわかっています。mRNA 監視複合体の他の分子も含めて、mRNA 上で翻訳停止リボソームと存在する状態を明らかにする事も夢ではなくなりました。

創薬開発の観点からも、今回の解析結果を踏まえて、今後より精度の高い解析が可能となります。

※ 本研究成果はコールドスプリングハーバープレスが出版する学術雑誌『Genes & Development』1月15日号に掲載されました。

Ernesto Arias-Palomo, Akio Yamashita, Israel S. Fernández, Rafael Núñez-Ramírez, Yumi Bamba, Natsuko Izumi, Shigeo Ohno, and Oscar Llorca. **The nonsense-mediated mRNA decay SMG-1 kinase is regulated by large-scale conformational changes controlled by SMG-8.** Genes & Development, 25: 153-164, January 15, 2011.

※ 本研究は、文部科学省科学研究費、振興調整費、独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究などの助成により行われました。

<お問い合わせ先>

(本資料の内容に関するお問い合わせ)

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究センター

(大学院医学研究科 分子細胞生物学) 大野茂男

TEL : 045-787-2596 FAX : 045-785-4140

E-mail : ohnos@med.yokohama-cu.ac.jp

URL : <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos//Japanese/indexJ.html>

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課 進藤、竹永

TEL : 045-787-2506 FAX : 045-787-2509

<横浜市立大学先端医科学研究センター>

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期計画の「がん対策の推進」事業を行うため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成18年10月に開設しました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う22件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>